



POTENSI PEMBERIAN JUS KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*) DAN PENGARUHNYA TERHADAP KADAR GULA DARAH DAN GAMBARAN HISTOLOGI PANKREAS TIKUS YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Maris Kurniawati

Universitas Kanjuruhan Malang, Jl. S. Supriadi 48, Malang, Jawa Timur 65148, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Xanton merupakan senyawa bioaktif pada kulit buah manggis yang diperkirakan mempunyai efek antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap kadar gula darah dan gambaran histologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ). Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus jenis *Rattus norvegicus* strain Wistar jantan. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok I adalah kontrol tanpa perlakuan, kelompok II kelompok tikus sakit dan kelompok III tikus terapi yang diberi jus kulit buah manggis dengan dosis yaitu 110 mg/kgBB dengan cara disonde selama 2 minggu berturut-turut. Selanjutnya setiap kelompok dilakukan pengukuran kadar gula darah dan pembedahan untuk mengamati histologi pankreas tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian jus kulit buah manggis terhadap kelompok tikus terapi kadar gula darah rata – rata pada kisaran normal sebesar $104,7 \pm 10,9$ mg/dL yang hampir sama dengan kadar gula darah rata – rata pada kelompok tikus kontrol sebesar $108,5 \pm 19,5$ mg/dL. Sedangkan pada kelompok tikus sakit kadar gula darah rata – rata tetap tinggi sebesar $163,8 \pm 16,2$ mg/dL. Hasil pengamatan histologi pankreas tikus, sel *islet Langerhans* pada kelompok tikus sakit terlihat pengurangan jumlah massa sel, ukuran menjadi lebih kecil dan bahkan ada yang menghilang. Pada kelompok tikus terapi keberadaan sel *islet Langerhans* baik bentuk, ukuran dan massa sel masih bisa dipertahankan.

Kata kunci: Diabetes Mellitus, manggis, kadar gula darah, histologi pankreas

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by high blood sugar levels as a result of insufficiency of insulin function. Xanton is a bioactive compound in the mangosteen rind that estimated to have antidiabetic effects. This study aimed to know potency of grant of juice mangosteen rind (*Garcinia mangostana L.*) on blood sugar levels and histological of pancreatic rats with the induction of streptozotocin (STZ). This research using experimental animals rat species *Rattus norvegicus* Wistar strain male. Rats were divided into 3 groups, the first group was the control with no treatment, the second group is a group of sick rats and group III is group therapy rats. Mangosteen rind juice was given at a dose of 110 mg/kg body weight by *sonde* for 2 consecutive weeks. In addition, each group was measured in blood sugar levels and observe histological features of pancreatic rats. The results showed that grant of juice mangosteen rind to achieve the blood sugar level in therapy rat group average in the normal range of 104.7 ± 10.9 mg/dL, which is almost equal to the average blood sugar levels in the group of control rat was 108.5 ± 19.5 mg/dL. Where as in the group of rat sick blood sugar level average remain high 163.8 ± 16.2 mg/dL. Observation of histological pancreatic rat, the islet of Langerhans cells in the group of rat sick visible reduction in cell mass, the size becomes smaller and some even disappeared. In the group of rats therapy where the islets of Langerhans cells good shape, size and mass of the cell can still be maintained.

Keywords: Diabetes Mellitus, mangosteen, blood sugar levels, pancreatic histology

PENDAHULUAN

Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) memperkirakan 300 juta penduduk dunia akan menderita penyakit diabetes melitus pada tahun 2025. Menurut survei yang dilakukan WHO tahun 2005, Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita diabetes terbesar di dunia setelah India, Cina



dan Amerika Serikat (Septiawati, 2008). Besarnya prevalensi diabetes melitus merupakan masalah penting sehingga perlu mendapat perhatian dan penanganan secara serius.

Tujuan utama dari pengobatan diabetes adalah untuk mempertahankan kadar gula darah dalam kisaran yang normal. Obat hipoglikemik dapat mengembalikan kadar gula dalam kisaran normal (Hanefeld, 2007). Xanton pada kulit buah manggis merupakan senyawa bioaktif yang tergolong poliketida diperkirakan mempunyai efek antidiabetes sehingga dapat menurunkan kadar gula darah dari kondisi hiperglikemi pada penderita diabetes mellitus.

Hiperglikemi pada diabetes melitus dapat menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol sehingga meningkatkan pembentukan senyawa oksigen reaktif (ROS). Produksi ROS yang berlebihan akan membawa pada stres oksidatif yaitu produksi ROS yang melebihi kemampuan antioksidan. Hal ini berdampak negatif pada membran sel yang mengalami reaksi berantai yaitu peroksidasi lipid, DNA dan protein pada berbagai jaringan sehingga akan muncul komplikasi dari diabetes melitus seperti retinopati, nefropati, neuropati dan masalah mikrovaskuler serta makrovaskuler (Septiawati, 2008).

Untuk mengurangi dampak kerusakan oksidatif akibat hiperglikemi diperlukan antioksidan eksogen. Xanton dari kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan yang telah diuji dengan menggunakan reagen 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) secara *in vitro*. Peningkatan suplai antioksidan akan membantu mencegah komplikasi klinik diabetes melitus. Senyawa golongan xanton juga mempunyai aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi (Nugroho, 2007). Aktivitas xanton sebagai antioksidan dan antiinflamasi sangat bermanfaat untuk memperbaiki histologi sel beta pankreas.

Dari potensi yang terkandung dalam kulit buah manggis tersebut maka perlu dikaji lebih dalam tentang potensi senyawa golongan xanton yang terdapat pada kulit buah manggis dalam mempertahankan kadar gula darah pada kondisi normal. Selain mempertahankan kadar gula darah, jus kulit buah manggis juga diharapkan dapat memperbaiki kondisi histologi pankreas hewan coba tikus hiperglikemi sehingga dapat menjalankan fungsinya dengan normal kembali.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus jenis *Rattus norvegicus* strain wistar, jantan usia 2 bulan dengan berat badan rata-rata 100-180 gram. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok I adalah kontrol tanpa perlakuan, kelompok II kelompok tikus sakit dan kelompok III tikus terapi yang diberi jus kulit buah manggis. Penggunaan hewan coba dalam penelitian telah mendapatkan sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya No: 133-KEP-UB.

Bahan yang digunakan saat penelitian adalah streptozotocin (Sigma Chemical Co). Peralatan yang digunakan adalah *glukotest tools (one touch)* dan mikroskop (Shimadzu).

Injeksi MLD-STZ Pada Tikus

Injeksi streptozotocin (STZ) pada tikus kelompok 2 dan 3 dilakukan secara intraperitoneal yaitu pada rongga peritoneum abdomen dengan *multi-low dose*, yaitu 20 mg/kg BB/hari sebanyak 5 kali berturut-turut selama 5 hari (Aulanni'am, 2005). Selanjutnya dilakukan inkubasi selama 2 minggu (14 hari) setelah injeksi dan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah untuk mengetahui kondisi tikus diabetes.

Penentuan Kadar Glukosa Darah

Pengecekan kadar glukosa darah dengan menggunakan glukometer digital. Darah dari ekor ditetaskan pada sumuran yang terdapat pada *stick glucometer* dan ditunggu hasil yang tertera pada layar glukometer digital.

Pembuatan jus kulit buah manggis

Buah manggis dicuci bersih, setelah dicuci bersih buah dipisahkan dari kulitnya. Kulit buah manggis ditambah air dengan perbandingan 1:1 (b/b) yaitu 250 gram kulit buah manggis ditambah 250 gram air dihaluskan dengan blender sehingga dihasilkan jus kulit buah manggis yang sudah terpisah dari buahnya. Setelah disaring, jus kulit buah manggis disimpan di lemari es.

Terapi dengan jus kulit buah manggis

Tikus pada kelompok 3 diterapi dengan jus kulit buah manggis. Terapi dilakukan selama 2 minggu dengan dosis 110 mg/kgBB dengan cara disonde secara per oral selama 2 minggu berturut-turut.



Embedding Pankreas

Langkah pertama embedding (penanaman) adalah organ pankreas direndam dalam larutan fiksatif. Kemudian direndam dalam etanol 70% selama 24 jam. Kemudian organ dipindahkan dalam etanol 80% selama 2 jam; etanol 90% selama 20 menit; etanol 95% selama 20 menit; dan etanol absolut selama 20 menit, dimana langkah ini dilakukan sebanyak 3 kali. Perlakuan selanjutnya adalah memindahkan organ pankreas pada larutan xilol 1 dan 2 masing-masing selama 20 menit. Xilol 3 dilakukan pada suhu 60-63 °C selama 30 menit. Selanjutnya organ pankreas dicelupkan dalam parafin cair yang telah dituang ke dalam wadah. Setelah beberapa saat parafin akan memadat dan pankreas berada dalam blok parafin.

Pembuatan Preparat Pankreas

Langkah pertama pembuatan preparat pankreas adalah dengan memasukkan pankreas pada blok parafin hasil embedding sebelumnya pada penjepit (*block holder*) mitokrom dan diatur sejajar dengan mata pisau mitokrom. Pankreas dipotong dengan ukuran 5 µm. Irisan diambil dengan kuas dan dimasukkan air pada suhu ruang untuk membuka lipatan yang mungkin terjadi pada preparat. Hasil irisan dipindahkan dengan kuas ke dalam air hangat 38-40 °C untuk meluruskan kerutan halus yang ada. Irisan yang terentang sempurna diambil dengan gelas obyek. Potongan terpilih dikeringkan dan diletakkan di atas hot plate 38-40 °C sampai kering selanjutnya preparat disimpan dalam inkubator pada suhu 38-40 °C selama 24 jam.

Pewarnaan Hematoxylen-Eosin (HE)

Pewarnaan diawali dengan tahap deparafinisasi yaitu preparat dimasukkan dalam xilol bertingkat 1-3 masing-masing selama 5 menit. Selanjutnya pada tahap rehidrasi preparat dimasukkan dalam etanol bertingkat yang dimulai dari etanol absolut 1-3, etanol 95 %, 90 %, 80 %, dan 70 % masing-masing selama 5 menit. Selanjutnya direndam dalam akuades selama 5 menit. Tahapan selanjutnya adalah pewarnaan, preparat dimasukkan dalam pewarna *hemotoxilen* sampai didapatkan hasil warna yang terbaik, ±10 menit cukup untuk penetrasi warna dari preparat. Selanjutnya dicuci dengan air mengalir selama 30 menit, kemudian dibilas dengan akuades sebelum diwarnai dengan *eosin*. Setelah dibilas dengan akuades preparat dimasukkan dalam pewarna eosin alkohol selama 5 menit. Preparat kemudian direndam dalam akuades untuk menghilangkan kelebihan *eosin*. Tahapan berikutnya adalah dehidrasi dengan memasukkan preparat pada seri etanol bertingkat dari 80 %, 90 %, dan 95 % hingga etanol absolut 1-3. Selanjutnya *clearing* dilakukan dengan memasukkan preparat pada xilol 1, 2, dan dikeringanginkan. Selanjutnya dilakukan mounting (perekatan) dengan entellan dan siap diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali.

Analisis Data

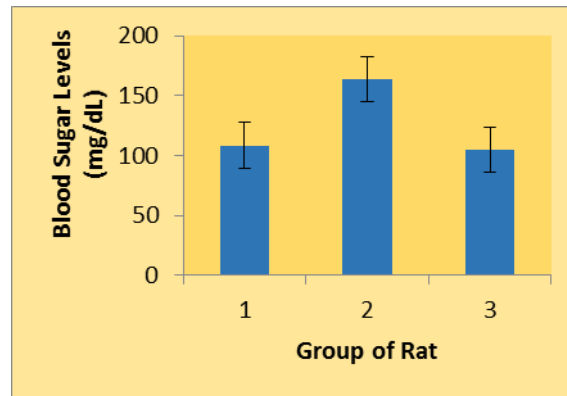
Data kadar gula dalam darah diperoleh kelompok tikus kontrol, kelompok sakit dan kelompok tikus terapi. Data dianalisa dengan uji F menggunakan rancangan acak lengkap. Apabila ada beda hasil antara perlakuan maka dilakukan analisa dengan uji beda nyata terkecil (BNT) 1%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh Pemberian Jus Kulit Buah Manggis terhadap Kadar Gula Darah Tikus yang Diinduksi Streptozotocin

Setelah 2 minggu dilakukan terapi diperoleh data kadar gula darah dari tiap kelompok tikus. Kelompok tikus kontrol diperoleh kadar gula darah rata-rata 108,5±19,5 mg/dL, kelompok tikus sakit dengan kadar gula darah rata-rata 163,8±16,2 mg/dL dan kelompok tikus terapi yang mendapatkan terapi jus kulit buah manggis kadar gula darah rata-rata 104,7±10,9 mg/dL.

Data di atas memberikan gambaran bahwa pemberian jus kulit buah manggis mampu memberikan efek pengendalian terhadap kadar gula darah tikus yang diinduksi streptozotocin. Analisa data statistik menggunakan uji F dengan rancangan acak lengkap yang dilanjutkan dengan uji BNT 1% menunjukkan terdapat perbedaan hasil antar perlakuan pada setiap kelompok. Berikut adalah penyajian data dari pengujian pemberian jus kulit buah manggis terhadap kadar gula darah tikus.



Gambar 1: Kurva Kadar Gula Darah (Kadar gula darah rata-rata kelompok tikus kontrol (1), Kadar gula darah rata-rata kelompok tikus sakit (2) dan Kadar gula darah rata-rata kelompok tikus terapi (3))

Pemberian jus kulit buah manggis pada kelompok ketiga mampu mengendalikan kadar gula darah tikus hingga pada kisaran normal. Artinya terapi jus kulit buah manggis telah mampu menormalkan kadar gula darah tikus yang diinduksi STZ.

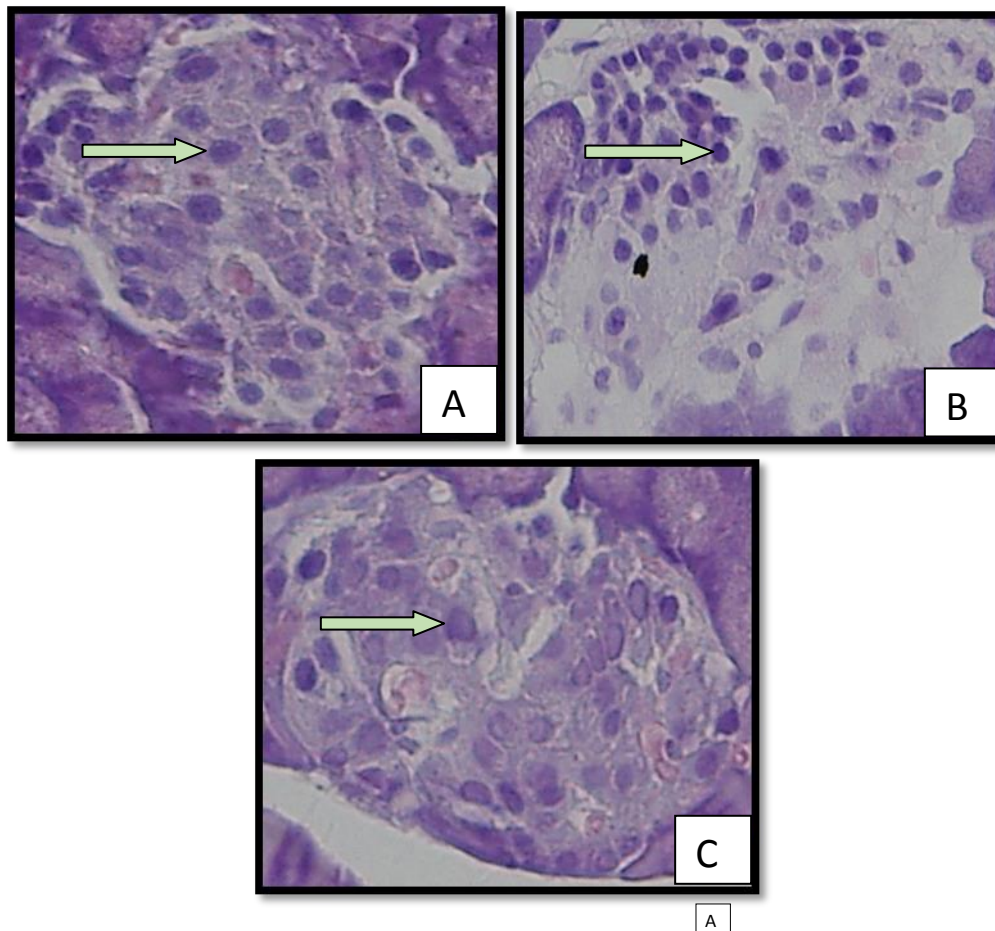
Pengaruh Pemberian Jus Kulit Buah Manggis terhadap Histologi Pankreas Tikus Hiperglikemi


Sel beta yang ada di pulau langerhans (*Islet langerhans*) memproduksi hormon insulin yang berperan dalam pengaturan kadar glukosa darah. Insulin berperan dalam transportasi glukosa dari darah ke dalam sel melalui reseptor insulin yang ada di permukaan sel target. Insulin juga berpengaruh terhadap perubahan glukosa menjadi glikogen, menurunkan *glycogenolysis* dan *gluconeogenesis*, menstimulasi perubahan glukosa atau zat gizi lainnya ke dalam asam lemak (*lipogenesis*), dan membantu menstimulasi sintesis protein (Arisandi, 2004).

Pada diabetes mellitus tipe 1 terjadi kelainan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Penderita diabetes tipe ini mempunyai kerentanan genetik yang merupakan predisposisi untuk kerusakan autoimun sel beta pankreas. Respon autoimun dipacu oleh aktivitas limfosit yang merupakan antibodi terhadap sel pulau langerhans dan terhadap insulin itu sendiri (DeFronzo *et al*, 2004).

Perubahan *islet* menunjukkan adanya insulitis, yaitu sel-sel mononukler (makrofag dan sel dendritik) terakumulasi pada *islet*. Hal ini mengakibatkan sel beta pankreas mengalami penurunan imunoreaktivitas dalam memproduksi insulin sehingga mengalami destruksi secara progresif. Perusakan sel beta pankreas dapat terjadi setelah satu minggu hingga beberapa bulan, bahkan tahun dimana terjadi penurunan jumlah sel beta pankreas, tetapi sel yang lain tidak terpengaruh (Clark, 2004).

Pada penelitian ini diamati histologi pankreas hewan coba yang diambil dari kelompok tikus sehat, kelompok tikus sakit dan kelompok tikus terapi. Preparat histologi dengan pewarnaan *Hematoxylen–Eosin* disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2: Gambaran Histologi Pankreas Tikus dengan Pewarnaan HE (A) Kelompok Tikus Kontrol (B) Kelompok Tikus Sakit (C) Kelompok Tikus Terapi ( : Sel *Islet Langerhans*)

Hasil di atas mendukung data pengukuran kadar gula darah yaitu kelompok tikus sakit yang tidak mendapatkan terapi jus kulit buah manggis berkadar gula darah yang tetap tinggi sedangkan kelompok tikus terapi yang mendapatkan terapi jus kulit buah manggis mampu mencapai keadaan kadar gula darah yang kembali normal. Normalnya kadar gula darah yang terjadi pada kelompok tikus yang mendapatkan terapi berkaitan dengan keadaan sel beta pulau Langerhans yang mengalami perbaikan. Hal ini membuktikan bahwa jus kulit buah manggis memiliki potensi efek farmologis yang baik.

Potensi farmakologis yang dimiliki jus kulit buah manggis ini terjadi karena kandungan senyawa golongan xanton yang berperan sebagai antioksidan. Bahan kimia yang mengandung antioksidan dapat menurunkan aktifitas radikal bebas dengan cara menetralkannya sehingga dapat melindungi *islet langerhans* dari efek sitotoksik. Kandungan antioksidan senyawa golongan xanton dalam kulit buah manggis menghambat terbentuknya *Reactive Oxygen Spesies (ROS)* yang menginduksi sitokin dalam meningkatkan apoptosis sel. Menurut Arjita dkk (2002), diabetes dengan kadar glukosa darah yang tinggi menjadi katalis terbentuknya lipid peroksidase dan *Advanced Glycation End Product (AGEs)* yang menginduksi terbentuknya radikal bebas. Terhambatnya pembentukan *AGEs* dan pengurangan produksi *ROS* dapat mencegah migrasi insulin yang difasilitasi oleh neutrofil, sehingga dapat menghambat terjadinya peradangan sel beta pankreas (insulitis).

Xanton juga diketahui mempunyai efek antiinflamasi sehingga ada kemungkinan mampu menghentikan reaksi autoimun akibat serangan sel-sel inflamator (limfosit mononuklear) dan meningkatkan ketahanan sel sehingga mampu mengadakan proses penyembuhan akibat infeksi. Kondisi tersebut mendukung terjadinya perbaikan jaringan dan pembentukan sel-sel beta yang baru



sehingga insulin dapat diproduksi kembali untuk mempertahankan kadar glukosa darah dalam kisaran yang normal.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian jus kulit buah manggis pada tikus yang diinduksi streptozotocin dapat menurunkan kadar gula darah tikus dan memperbaiki kondisi histologi pankreas tikus

DAFTAR PUSTAKA

- Arisandi, R., 2004, **Anatomi dan Fisiologi Pankreas**, Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Aulanni'am, 2005, **Protein dan Analisisnya**, Citra Mentari Group, Malang.
- Clark, A., 2004, **Morphologi Of Pancreas in Normal and Diabetic States: International Text Book of Diabetes Mellitus**, Third Edition, John Wiley and Sons, Ltd, New York.
- Defronzo., R.A., E. Ferrannini, H. Keen, dan P. Zimmet, 2004, **International Textbook of Diabetes Mellitus**, Vol 1 dan 2, West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd.
- Hanefeld, M., 2007, **Cardiovascular benefit and Safety Profile of Acarbose Therapy in Prediabetes and Established Type 2 Diabetes**, Cardiovasc Diabetol 6:20.
- Nugroho, A.E, 2011, **Manggis (*Garcinia mangostana* L.) : Dari Kulit Buah yang Terbuang hingga menjadi Kandidat suatu Obat**, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Septiawati, T., 2008, **Daya Hambat Ekstrak Etanol Buah Mahkota Dewa terhadap Aktivitas α -Glukosidase secara In Vitro**, Institut Pertanian Bogor, Bogor.